

Grupo “Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos” (Food-MicroHealth)

ABELARDO MARGOLLES, PATRICIA RUAS-MADIEDO, SUSANA DELGADO Y LORENA RUIZ

Departamento de Microbiología y Bioquímica, Instituto de Productos Lácteos de Asturias – Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC). Paseo Río Linares s/n, 33300 Villaviciosa, Asturias. Tel. 985892131.

✉ amargolles@ipla.csic.es | ruas-madiedo@ipla.csic.es | sdelgado@ipla.csic.es | lorena.ruiz@ipla.csic.es

🌐 <http://www.ipla.csic.es/microhealth>



Foto grupo. Componentes del grupo Food-MicroHealth en marzo de 2023.

El grupo Food-MicroHealth, acrónimo de “Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos”, tiene como objetivo principal el estudio de la ecología y funcionalidad, así como las aplicaciones biotecnológicas, de microorganismos beneficiosos presentes en microbiomas de alimentos y humanos y su relación con la salud. Actualmente el grupo está constituido por cuatro científicos de plantilla del CSIC, cinco postdoctorales, cuatro predoctorales en formación, dos titulados superiores contratados y un contratado técnico. Nuestras actividades cubren diferentes aspectos relacionados con la microbiología de alimentos y la microbiota intestinal (Figura 1). Por un lado, el análisis bioinformático y estadístico

de los microbiomas nos permiten caracterizar las poblaciones microbianas presentes en estos nichos, así como su función tras la integración de los datos obtenidos del análisis de sus metabolitos, generando bases de datos depositadas en repositorios públicos. La disponibilidad de diversas muestras tanto de alimentos, ambientes de procesado y subproductos generados tras la transformación de las materias primas, como muestras de origen humano, nos han permitido generar una amplia colección de bacterias que constituye uno de nuestros principales recursos para la generación de conocimiento y para su transferencia al sector productivo y a la sociedad. Esta colección, principalmente constituida por

bacterias lácticas, bifidobacterias y algunos microorganismos anaerobios estrictos difíciles de cultivar, nos permiten estudiar su fisiología, así como su funcionalidad biológica y tecnológica, para proponer soluciones basadas en el uso de microorganismos beneficiosos para aplicaciones específicas relacionadas con la alimentación. En este sentido evaluamos el potencial probiótico de cepas para ejercer un efecto positivo en la salud humana gracias, entre otros aspectos, a su capacidad para producir bioactivos, como los que ejercen su función en el eje intestino-cerebro (por ejemplo, ácido gamma-aminobutírico o GABA) o micronutrientes para la biofortificación de alimentos (por ejemplo, riboflavina),

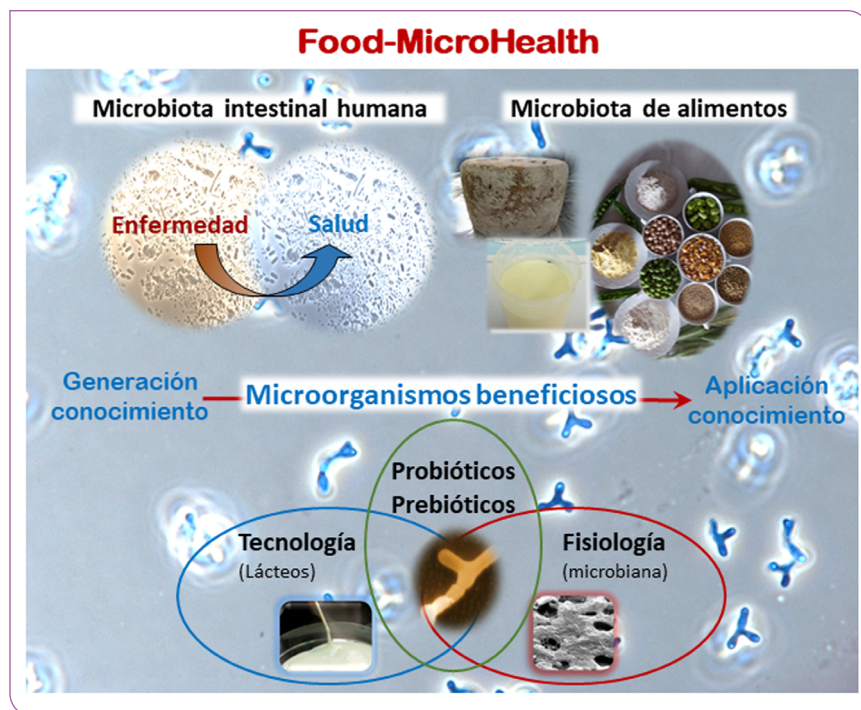


Figura 1. Descripción esquemática del grupo Food-MicroHealth. Fotografía de fondo: cepa de *Bifidobacterium longum subsp. infantis* obtenida en el IPLA-CSIC con un microscopio óptico Nikon.

y estudiamos actividades enzimáticas de bacterias de interés para modificar componentes de los alimentos (por ejemplo, sustratos con potencial prebiótico). En esta línea, desarrollamos modelos *in vitro* y *ex vivo* para estudiar la interacción de probióticos con el hospedador y su microbiota, así como para evaluar la bioaccesibilidad y biodisponibilidad de bioactivos, nutrientes e ingredientes funcionales de alimentos para que puedan ejercer su función *in vivo*. Finalmente, la línea de investigación que hemos abordado más recientemente trata de estudiar el gran potencial biotecnológico de las bacterias beneficiosas para su aplicación en el ámbito de la economía circular, permitiendo la reutilización de subproductos agroalimentarios de origen animal (suero lácteo) o vegetal (residuos de manzana y cereales, entre otros) para generar ingredientes y/o alimentos fermentados funcionales. En conjunto, nuestras actividades van encaminadas a mejorar la salud de nuestro entorno, mediante una aproximación de salud global y un abordaje multidisciplinar, empleando para ello las capacidades de los microorganismos beneficiosos. Las principales líneas de trabajo que desarrollamos en el grupo Food-MicroHealth se describen a continuación.

Microbiomas en la cadena alimentaria

A lo largo de la cadena agroalimentaria, desde la producción primaria hasta el consumidor final, se da un constante flujo de microorganismos que se ve influenciado por factores como el tipo y origen de la materia prima, o la tecnología y el ambiente de procesado, que, en último término, tiene un impacto importante en la calidad nutricional, sensorial y funcional, así como en la seguridad de los alimentos que consumimos. El conocimiento detallado de los microbiomas asociados a distintos entornos de producción de alimentos y su flujo entorno-alimento-consumidor tiene numerosas aplicaciones prácticas incluyendo la detección temprana de posibles contaminaciones así como su origen, la comprensión de los mecanismos de persistencia de microorganismos contaminantes, la predicción de metodologías eficaces para la eliminación/prevención de contaminaciones, el diseño de comunidades microbianas *ad-hoc* adaptadas para el desarrollo de nuevos alimentos fermentados que aúnen propiedades nutricionales, sensoriales y funcionales de interés, así como su uso para la trazabilidad de la autenticidad de alimentos con Denominación de origen

protegida (DOP), entre otras. Desde el grupo Food-MicroHealth hemos desarrollado y validado procedimientos de trabajo específicamente adaptados para monitorizar los microbiomas asociados a diferentes entornos de producción de alimentos a través de metodologías basadas en secuenciación *shotgun*, y trabajamos en el constante desarrollo de aplicaciones derivadas de los mismos que redunden en una mejora de la calidad y seguridad de los alimentos a diferentes niveles.

Microbiota intestinal y relación con la salud

Los estudios sobre la microbiota intestinal, y su relación con la dieta y la salud humana, constituyen una de las líneas de investigación del grupo. El conocimiento de los desequilibrios microbianos intestinales que están asociados a ciertas enfermedades no siempre se sustenta en sólidas evidencias científicas, ya que en muchos casos se desconocen las causas que generan la enfermedad. Tanto estudios en humanos como en animales han demostrado que cambios en las poblaciones microbianas intestinales pueden tener consecuencias en la fisiología de individuos sanos y en la patología de algunas enfermedades. Para llevar a cabo esta línea, hemos implementado una serie de técnicas que nos permiten abordar estudios tanto taxonómicos como funcionales, con especial énfasis en microorganismos anaerobios estrictos difíciles de propagar en el laboratorio (Figura 2). Actualmente, la actividad que estamos desarrollando dentro de esta línea de investigación está orientada a esclarecer la relación entre la microbiota intestinal y la alergia a proteínas de la dieta, como la proteína de la leche de vaca, determinar marcadores de inflamación intestinal microbianos, metabólicos e inmunitarios asociados a COVID-19, caracterizar bacterias con potencial probiótico para poblaciones de edad avanzada y buscar nuevos probióticos para aumentar el rendimiento deportivo.

Funcionalidad de bacterias beneficiosas

La selección de probióticos para una diana de acción beneficiosa dirigida a una población específica implica abordar una hoja de ruta que nos permita conocer en profundidad las características moleculares, fisioló-

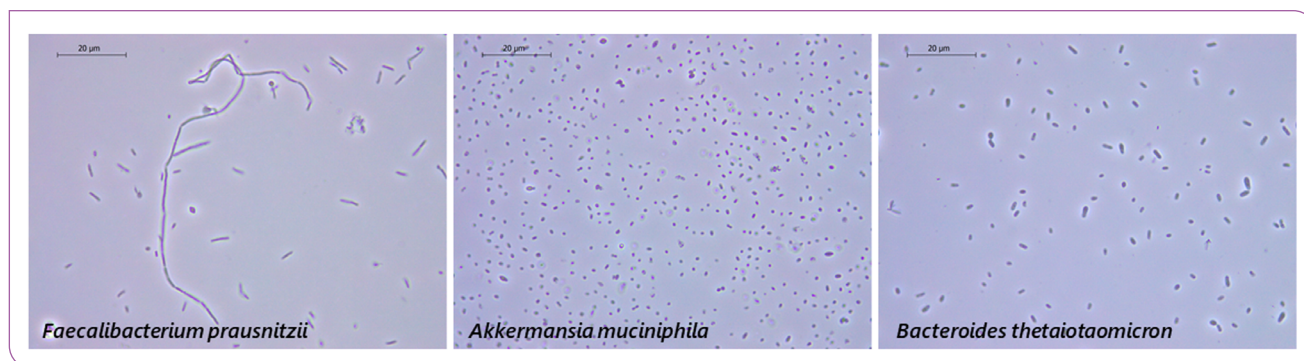


Figura 2. Imágenes de bacterias anaerobias estrictas obtenidas en el IPLA-CSIC con el microscopio óptico Leica. El cultivo se realizó en cabina anaeróbica (80% N₂, 10% CO₂, 10% H₂) en diferentes medios: *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila* en agar-BHI con diferentes suplementos, y *Bacteroides thetaiotaomicron* en agar-BHI+RCA suplementado.

gicas y funcionales de las cepas que forman parte de nuestra colección. El estudio de sus componentes estructurales (como exopolisacáridos), su maquinaria enzimática, los metabolitos que producen, o la respuesta que inducen sobre el hospedador y/o su microbiota, entre otros parámetros, permiten determinar la funcionalidad de las cepas y de sus moléculas. Este conocimiento, junto con la evaluación de su respuesta frente a condiciones de estrés, tanto a retos del tracto gastrointestinal como a los tecnológicos, nos permite dirigir su aplicación para el desarrollo de alimentos funcionales, fermentados y no fermentados, así como suplementos alimentarios probióticos u otros formatos en los que la viabilidad no es requerida para ejercer su función (post-bióticos).

Soluciones microbiológicas para la sostenibilidad de la cadena alimentaria

Es necesario desarrollar procesos de producción de alimentos que minimicen la generación de residuos, contribuyendo al desarrollo de la bioeconomía y a la circularidad y sostenibilidad en los sistemas de producción de alimentos. Los microorganismos asociados a entornos alimentarios, así como a la microbiota intestinal humana, también tienen un enorme potencial en este sentido, a través de la conversión/biotransformación de sustratos de bajo valor, como algunos subproductos agroalimentarios, con el fin de obtener productos de alto valor añadido. A modo de ejemplo, en nuestro grupo estudiamos la fermentación de residuos o subproductos agroalimentarios vegetales

y lactosuero con consorcios microbianos específicamente adaptados a las características de la materia prima, así como a la aplicación final buscada en el producto, para favorecer la obtención de ingredientes bioactivos (péptidos de origen lácteo) o sustratos prebióticos, con capacidad para mejorar la salud humana y cuya demanda de mercado se encuentra en expansión.

Desarrollo de modelos de estudio

Para acometer los objetivos de investigación descritos anteriormente hemos desarrollado e implementado una serie de modelos de estudio que nos permiten llevar a cabo fermentaciones controladas, tanto de matrices alimentarias o subproductos como cultivos de microbiota fecal en condiciones anaeróbicas controladas, para evaluar la dinámica y funcionalidad de las poblaciones microbianas frente a diversas condiciones. Por otro lado, disponemos de una amplia colección de líneas celulares, principalmente humanas, con las que evaluamos la interacción probiótico-hospedador-microbiota, así como la toxicidad y la absorción de metabolitos, bioactivos o micronutrientes de origen microbiano lo cual constituye el primer paso para que estos puedan ejercer su función biológica en el órgano o tejido diana. Estos modelos *in vitro* nos permiten seleccionar aquellos probióticos, prebióticos o moléculas cuya funcionalidad es validada en modelos de intervención *in vivo* que acometemos gracias a colaboraciones con investigadores externos. Recientemente hemos generado organoides derivados de las células madre presentes en el tejido duodenal de cerdo, que estamos

validando como modelo *ex vivo* para estudiar la absorción intestinal. Con esta línea, complementamos el abordaje multidisciplinar que caracteriza la investigación que se realiza en el grupo Food-MicroHealth.

Revisiones recientes

Sabater C, Calvete-Torre I, Villamiel M, Moreno FJ, Margolles A, Ruiz L. (2021). Vegetable waste and by-products to feed a healthy gut microbiota: current evidence, machine learning and computational tools to design novel microbiome-targeted foods. *Trends Food Sci Technol* 118:399-417. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.10.002>

González-González F, Delgado S, Ruiz L, Margolles A, Ruas-Madiedo, P. (2022). Functional bacterial cultures for dairy applications: Towards improving safety, quality, nutritional and health benefit aspects. *J Appl Microbiol* 33:212-229. <https://doi.org/10.1111/jam.15510>

Marcos R, Sánchez B, Ruiz L, Margolles A. (2022). Convergence of flow cytometry and bacteriology. Current and future applications: a focus on food and clinical microbiology. *Cri Rev Microbiol* 24:1-22. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2022.2086035>

Molinero N, Sabater C, Calvete I, Delgado S, Ruas-Madiedo P, Ruiz L, Margolles A. (2022). Mechanisms of gut microbiota modulation by food, probiotics, prebiotics and more. IN: *Comprehensive Gut Microbiota*. Glibetic N (ed.), Elsevier Inc., Pp. 84-101 (ISBN: 978-0-12-822036-8) <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819265-8.00095-4>